<症例報告>

家族内発症した自己免疫性肝炎の1家系

木林 亮子 新山 豪一 花野 伸一 今井 信枝
伊福部 哲 川中 美和 吉田 展啓 後藤 研介
伊藤 俊雄 山田剛太郎

要 旨：今回、家族内発症した自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis : AIH) の1家系 (母娘2例) を経験したので報告する。症例1は、52歳女性 (母親) で肝機能障害を指摘され入院した。肝機能障害、IgG 高値、抗平滑筋抗体を認め肝生検組織所見をあわせて、新国際診断基準スコアは16点となり AIH と診断した。症例2は、20歳女性 (娘) で全身倦怠感を主訴に来院し、肝機能障害を指摘され入院した。肝機能障害、IgG 高値、抗核抗体、抗平滑筋抗体を認め肝生検組織所見をあわせて、スコアは21点となり AIH と診断した。2症例ともに HLA DR 4, DR 2 を認め、ステロイドが有効であった。

索引用語： 自己免疫性肝炎 家族内発症 HLA

はじめに

自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis, AIH) は、自己免疫機序を背景とした活動性の高い慢性肝疾患であり免疫学的寛容の破綻に伴い自己の肝細胞が標的組織となり障害される。遺伝的素因を背景になんらかの外因性刺激を契機として発症する臓器特異的な自己免疫性肝疾患と考えられている。今回、我々は家族内発症した AIH の1家系を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例1：52歳、女性 (母親)。

主訴：肝機能障害。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：長男、肝疾患なし 長女、症例2。

現病歴：毎年1回の検診では、特に異常を認めなかったが平成10年8月31日の検診で肝機能障害を認めた。婦人科で更年期障害に対する投薬 (エストリール、当帰芍薬散) を受けていたため薬剤性の肝機能障害を疑い投薬中止にしたが、さらに悪化したため精査加療目的にて平成11年4月9日に当科入院となる。

入院時現症：身長153 cm、体重48 kg、血圧120/70 mmHg、体温36.8°C、脈拍90/分、整眼瞼結膜貧血、黄疸なし、表在リンパ節腫大なし、心肺異常なし、肝脾触知せず。

入院時検査所見 (表1)：血沈の亢進、GOT 552 IU/l、GPT 647 IU/l、ALP 532 IU/l、ALP : AST ratio は0.1、免疫学的検査では γ -glob 25.5%、IgG 3771 mg/dl と上昇、抗核抗体は陰性、抗平滑筋抗体は640倍と陽性を認めた。内服薬のエストリール、当帰芍薬散のDLST は共に陰性であった。また、HLA はDR 4, DR 2, A 2, A 24 (9), B 60 (40), B 52 (5), CW 3 だった。

入院後経過 (図1)：入院後、GOT, GPT 高値のためSNMC 80 ml の連日投与を開始したところ5月6日には、GOT, GPT ともに100まで低下し、5月10日に腹腔鏡下肝生検を施行した。腹腔鏡では肝は、両葉とも腫大し白色紋理と一部赤色紋理を認め島田の番地分類を用いると右葉は201.4.6番地で左葉は、201.6番地だった。肝組織所見では、門脈域に多数の形質細胞、リンパ球の集簇を認め限界板は破れ、interface

Familial cluster of autoimmune hepatitis

Ryoko KIBAYASHI, Gouichi NIYAMA, Shinichi HANANO, Nobue IMAI, Satoshi IFUKUBE, Miwa KAWANAKA, Nobuhiro YOSHIDA, Kensuke GOTOU, Toshio ITO, Gotaro YAMADA

Center of Liver Diseases, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School

川崎医科大学附属川崎病院肝臓・消化器病センター内科

<受付日2000年12月7日>

表1 症例1の入院時検査所見

Hematology	LAP	159 IU/l	Hepatitis virus marker
RBC 432×10 ⁴ /μl	ALP	532 IU/l	IgM anti-HA (-)
Hb 12.5 g/dl	T.Chol	201 mg/dl	HBsAg (-)
Ht 39.4%	γ-GTP	129 IU/l	anti-HBc (-)
WBC 4600/μl	TTT	26.4 U	anti-HCV (2nd) (-)
Neutro. 41%	ChE	253 IU/l	Sero-immunology
Ly. 45%	TP	8.0 g/dl	IgG 3771 mg/dl
Mo. 14.0%	Alb	4.1 g/dl	IgA 196 mg/dl
Eo. 0.0%	Glb	3.9 g/dl	IgM 204 mg/dl
Ba. 0.0%	γ-glb	2.0 g/dl	ANA (-)
Plt 20.4×10 ⁴ /μl	K-ICG	0.24	ASMA 640倍
HPT 70.8%	Cr	0.4 mg/dl	AMA (-)
PPT 90.5%	UA	3.8 mg/dl	I.E cell (-)
ESR 18/40 mm/hr	BUN	10 mg/dl	HLA A 2, A 24(9),
Chemistry	BS	87 mg/dl	B 60(40),
T.Bil 1.3 mg/dl	AMY	161 IU/l	B 52(5), CW 3,
D.Bil 0.7 mg/dl	Mineral		DR 4, DR 2
GPT 647 IU/l	Na	141 mEq/l	
GOT 552 IU/l	K	4.9 mEq/l	
	Cl	104 mEq/l

図1 症例1の入院後経過表

hepatitisの像を認めた。小葉内には肝細胞の小壊死巣や好酸球がみられ、類洞にリンパ球の著しい浸潤を認めた。肝細胞のロゼット形成や胆管障害は認められなかった(図2, 図3)。

以上から AIH の新国際診断基準で、治療前は16点で AIH の確診となり 5月25日よりプレドニン 30 mg

の内服開始したところ GOT, GPT とともに10~20まで低下, γ-glb は25% から14%まで, IgG は2670 mg/dl から1191 mg/dlまで低下し, ASMA は陰性化しプレドニン10 mgまで減量した。治療反応性の寛解より治療後スコアは18点となり AIH の確診例とした。

図2 症例1の肝生検組織：門脈域に多数の形質細胞，リンパ球の集簇を認め限界板は破れ，Inter-face hepatitisの像を認めた(H・E染色，×10)．

図3 症例1の肝生検組織の強拡大：小葉内に多数の形質細胞の浸潤を認めた(H・E染色，×40)．

表2 症例2の入院時検査所見

Hematology		ALP	155 IU/l	Hepatitis virus marker	
RBC	421×10 ⁴ /μl	LAP	82 IU/l	IgM anti-HA	(-)
Hb	13.1 g/dl	T.Chol	169 mg/dl	HBsAg	(-)
Ht	39.2%	γ-GTP	25 IU/l	anti-HCV (2nd)	(-)
WBC	7400/μl	TTT	23.4 U	Sero-immunology	
Neutro.	35.0%	ChE	241 IU/l	IgG	2774 mg/dl
Ly.	28.0%	TP	8.5 g/dl	IgA	223 mg/dl
Mo.	5.0%	Alb	4.3 g/dl	IgM	206 mg/dl
Eo.	31.0%	Glb	4.2 g/dl	ANA	2560倍
Ba.	0.0%	γ-glb	1.3 g/dl	ASMA	320倍
Plt	23.3×10 ⁴ /μl	K-ICG	0.20	AMA	(-)
HPT	100.2%	Cr	0.6 mg/dl	LE cell	(-)
PPT	83.9%	UA	4.1 mg/dl	HLA	A 2, A 24(9),
ESR	18/42 mm/hr	BUN	14 mg/dl		B 60(40),
Chemistry		BS	74 mg/dl		B 52(5), CW 3,
T.Bil	0.5 mg/dl	AMY	373 IU/l		DR 4, DR 2
D.Bil	0.1 mg/dl	Mineral			
GPT	54 IU/l	Na	142 mEq/l		
GOT	39 IU/l	K	2.7 mEq/l		
		Cl	115 mEq/l		

症例2：20歳，女性(症例1の娘)．

主訴：肝機能障害．

既往歴：12歳頃よりアトピー性皮膚炎にて皮膚科へ通院中．

家族歴：母親がAIHにて当科でfollow中．

現病歴：母親が入院中の平成11年4月頃より全身倦怠感増強し，9月の血液検査で肝機能障害を認め肝精査目的にて11月4日に当科入院となった．

入院時現症：身長160 cm，体重57 kg，血圧120/78 mmHg，体温36.3℃，脈拍78/分 整，眼瞼結膜貧

血，黄疸なし，表在リンパ節腫大なし，心肺異常なし，肝脾触知せず．

入院時検査所見(表2)：血沈の亢進，GOT 39 IU/l，GPT 54 IU/l，ALP：AST ratioは0.4，免疫学的検査ではγ-glb 26.8%，IgG 2774 mg/dlと上昇，抗核抗体は2560倍，抗平滑筋抗体は320倍と陽性を認めた．また，HLAは，DR 4，DR 2，A 2，A 24(9)，B 60(40)，B 52(5)，CW 3だった．

入院後経過(図4)：入院後，11月8日に腹腔鏡下肝生検を施行した．肝は，両葉ともに腫大し赤色紋理を

図4 症例2の入院時経過表

散在性に認め一部白色紋理も認めた。また、島田の番地分類を用いると右葉は201.2.4.6番地、左葉は201.4番地であった。肝組織所見では、門脈域周辺に多数の形質細胞、リンパ球が浸潤し限界板も乱れ、interface hepatitisの像を認めた。小葉内には小壊死巣が散見され、肝細胞のロゼット形成は認められなかった(図5)。

以上から AIH の国際診断基準で、治療前は21点で AIH の確診となり11月30日よりプレドニン 30 mg から開始した。GOT, GPT は正常化し γ glb は29%から17%へ、IgG は 3324 mg/dl から 1196 mg/dl まで低下、ANA は320倍、ASMA は40倍まで低下しプレドニン 10 mg まで減量した。治療反応性の寛解より治療後スコアは23点となり AIH の確診例とした。

考 察

今回経験した2症例ともに、肝機能障害、γ-glb, IgG 値の高値、ウイルスマーカー陰性を認め、肝生検組織検査の結果をあわせて自己免疫性肝炎と診断した。また、2症例ともに新国際診断基準によると治療前はそれぞれ16点と21点で AIH の確診となった。そして、治療反応性の寛解より治療後スコアはそれぞれ18点と23点となり AIH の確診例とした。

近年、自己免疫性肝炎には免疫学的素因がきわめて重要な背景をもっていることがこの HLA 遺伝子の研究の進歩により明らかになっている^{1,2)}。1996年の全国調査では、AIH は日本で6000~7500人で慢性肝炎、

図5 症例2の肝生検組織：門脈域周辺に多数の形質細胞、リンパ球が浸潤し限界板も乱れ、Interface hepatitisの像を認めた(H・E染色、×10)。

肝硬変患者の1~2%をしめている。本疾患は、欧米では比較的高頻度に認められその発症は HLA-B 8, DR 3あるいはDR 4と相関し、1991年には Donaldson^{3~7)}が若年で発症する自己免疫性肝炎患者には HLA-DR 3 陽性者が多く、中高年で発症する自己免疫性肝炎には HLA-DR 4 陽性者が多いことを報告した。

Seki^{8~10)}の報告によると、本邦の AIH においては HLA-DR 4 との相関が強く、全患者の75%が HLA-DR 4 陽性であり、HLA-DR 4 陰性患者では HLA-DR 2 が陽性である。

本邦における AIH の家族内発症の報告はきわめて少ない。著者らが検索した範囲では、自験例を含め、6 家系の報告があるのみであった(表 3)。6 家系のうち母と娘間での発症 1 家系、姉妹間での発症 5 家系でありそのうち 3 家系で HLA-DR 4 を認めた。また、6 家系のうちほとんどが中年女性であり若年者の AIH は本症例のみであった。本症例は、母と娘間での発症であり 2 症例ともに HLA-DR 4, DR 2 を認めた。また、本症例で注目すべき点は、HLA-DR 4 陽性患者では 40 歳、50 歳台の中年女性に多いといわれているが、20 歳の若年者に認められたことと、母親が AIH 4 型 (ANA-, ASMA+) で、娘が 1 型 (ANA+, ASMA+) で母娘で type が異なることである。また、母親は今までに肝障害を指摘されず比較的高齢になって発症し、娘は若年で発症している。母親の臨床経過をみると分かるように検診で肝障害が発見された時、婦人科でエストリール、当帰芍薬散の内服を受けていたが、中止した後肝機能障害の増悪を認めている。さらに、薬剤(エストリール、当帰芍薬散)に対する DLST も陰性であったことから、直接的な

薬剤性肝障害の可能性は少ないものと思われる。我が国の厚生省の難治性肝炎調査研究班自己免疫性肝炎分科会による全国調査の結果、DR 4 陽性群の AIH は DR 4 陰性群に比し、肝機能と免疫血清学的所見の異常が高度であり、ステロイドに対する反応性が良いとされている。今回報告した母娘例もステロイド治療開始後 1 年 4 カ月と 9 カ月と短期ではあるが、現在共に良好な経過を示している。今後、2 人の長期予後を観察するとともに長男についても肝障害の発症に注意したい。

結 語

- 1) 家族内発症した母娘 2 例の自己免疫性肝炎を経験した。
- 2) AIH の新国際診断スコアでは、母は治療前 16 点で治療後 18 点、娘は治療前 21 点で治療後 23 点で共に確信例と診断した。なお、自己抗体は娘は 1 型 (ANA+, ASMA+) であったが、母親は 4 型 (ANA-, ASMA+) であった。
- 3) HLA は 2 症例共に、HLA-DR 4, DR 2, A 2, A 24(9), B 60(40), B 52(5), CW 3 で同一であった。

表 3 本邦における AIH の家族内発症の報告例

著者 (西暦)	家族関係	年齢・性	初発症状	HLA タイプ	自己抗体他	AIH 亜型
中里ら ¹¹⁾ (1987)	一卵性 双子	52 F	General fatigue	B 54	ANA.ASMA.LE	I 型
		60 F	General fatigue	B 54	ANA.ASMA	I 型
有馬ら ¹²⁾ (1990)	従姉妹	49 F	Liver injury	DR 4	ANA	—
		54 F	Liver injury	DR 4	ANA.LE.ERA	—
山田ら ¹³⁾ (1991)	姉妹	54 F	General fatigue	—	ANA.LE 抗 DNA 抗体	—
		57 F	General fatigue	—	ANA.ASMA	I 型
丹沢ら ¹⁴⁾ (1991)	一卵性 双子	43 F	Chronic liver injury	DR 4, DR 9	ANA.ASMA	I 型
		43 F	Liver injury	DR 4, DR 9	RA.HCV-Ab ANA	II b 型
木下ら ¹⁵⁾ (1991)	姉妹	51 F	Jaundice	CW 3	ANA.LE	—
		53 F	General fatigue	CW 3	ANA.LE	—
自験例 (2000)	母娘	20 F	Liver injury	DR 4, DR 2	ANA.ASMA	I 型
		52 F	Liver injury	DR 4, DR 2	ASMA	IV 型

た。

- 4) 2 症例ともステロイドが有効であった。

文 献

- 1) Meeting report : International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 18 : 998-1005, 1993
- 2) Manns MP, Kruger M : Immuno-genetics of chronic liver diseases. *Gastroenterology* 106 : 1676-1697, 1994
- 3) Vergani D, Wells L, Larcher VF, et al : Genetically determined low C4 : A predisposing factor to autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 2 : 294-298, 1985
- 4) Czaja AJ, Rakela J, Hay EJ, et al : Clinical and prognostic implications of HLA-B8 in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 98 : 1587-1593, 1990
- 5) Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al : Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 105 : 1502-1507, 1993
- 6) Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, et al : Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis : Human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 13 : 701-706, 1991

- 7) Donaldson PT, Doherty D, Underhill J, et al : The Molecular genetics of autoimmune liver disease. *Hepatology* July : 225-239, 1994
- 8) Seki T, Kiyosawa K, Inoko H, et al : Association of autoimmune hepatitis with HLA-BW54 and DR4 in Japanese patients. *Hepatology* 14 : 51-55, 1991
- 9) 渡辺文時, 奥 秋靖, 大川康彦, 他 : 自己免疫性肝炎の臨床像と免疫遺伝的背景の検討 - C 型肝炎ウイルス感染における自己免疫反応. *肝臓* 34 : 1-9, 1993
- 10) 山本祐夫, 他 : 厚生省難治性の肝炎調査研究班. 昭和58年度研究報告 : p6
- 11) 中里 勝, 山元哲雄, 鍋島健治, 他 : 自己免疫性肝炎の同胞発症例. *日消誌* 84 : 2466-2467, 1987
- 12) 有馬瑞浩, 菅原正弘, 橋本博史, 他 : ルポイド肝炎の家系内発症例. 第390回日本内科学会関東地方会 : 52-53, 1990
- 13) 山田俊彦, 竹原 健, 松崎 豊, 他 : 重症化したルポイド肝炎, 自己免疫性肝炎ルポイド型の姉妹例. *肝臓* 32 suppl : 132-133, 1991
- 14) 丹沢佳子, 伊東重豪, 戸田信夫, 他 : 一卵生双子姉妹に自己免疫性肝炎と胆道系疾患を合併した症例. *肝臓* 32 suppl : 148-149, 1991
- 15) 木下 浩, 岩城義博, 木佐貫博人, 他 : ルポイド肝炎の姉妹発症例. *日消誌臨増* 88 : 2464-2465, 1991